심방세동 환자에서의 뇌졸중 예방

차명진

서울대학교 의과대학 내과학교실

Myung-Jin Cha, MD

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea

Received: June 13, 2017

Accepted: July 5, 2017

Correspondence: Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Republic of Korea

Tel: +82-2-2072-4780 Fax: +82-2-762-9662

E-mail: chamj81@gmail.com

Copyright © 2017 The Official Journal of Korean Heart Rhythm Society Editorial Board & MMK Co., Ltd.

Stroke Prevention in Atrial Fibrillation

It is important to evaluate the risks of stroke and bleeding when screening patients with atrial fibrillation (AF), in whom anticoagulation therapy is indicated. Oral anticoagulation therapy is recommended in male AF patients with CHA₂DS₂-VASc score ≥ 1 and female AF patients with CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 . Non-vitamin K oral anticoagulants (NOACs) are preferred over vitamin K anticoagulants in eligible patients. NOACs are contraindicated in patients with mechanical heart valves or moderate-to-severe mitral stenosis.

Key Words: ■ Atrial Fibrillation ■ Stroke ■ Anticoagulation

서론

심방세동 유병률이 해를 거듭하여 증가하면서 그에 따른 사회경제적 부담 역시 가중되고 있다. 또한 심방세동에 대한 다양하고 많은 연구들이 수행되며 대량의 최신 정보가 빠르게 업데이트되고 있다. 이러한 연구들을 바탕으로 2014년에 AHA/ACC/HRS에서 심방세동 진료지침 개정안이 발표되었고,¹ 2016년에는 ESC 심방세동 지침서가 개정되었다.² 특히 심방세동 환자의 진료 주축에 해당하는 뇌졸중 예방 목적의 항응고 치료지침이 빠른 변화를 보이고 있는데, 최근 급격한 성장세를 보여온 경구용 항응고제인 non-vitamin K oral anticoagulant (NOAC)가 이러한 변화의 핵심에 있다. 국내에서는 부정맥 연구진들이 2014년도에 심방세동 환자의 항응고 치료지침에 대해 발표한 바 있다.³ 본 종설에서는 최근의 진료지침 및 최신 연구에 바탕을

두어 심방세동 환자에 있어 뇌졸중 예방을 위한 항응고 치료에 대하여 국내 사정에 맞게 기술하고자 한다.

뇌졸중 및 출혈 위험도 평가

뇌졸중 위험도 평가

심방세동 환자는 동리듬을 가진 성인에 비하여 뇌졸중 위험도가 5배 이상 증가하는 것으로 알려져 있지만, 개별 심방세동 환자들의 뇌졸중 위험도가 모두 같은 것은 아니다.⁴ 환자의 임상적 상황이나 바이오마커 등 다양한 요인들을 통해 개별 환자의 뇌졸중의 위험도를 예측할 수 있는데, 그 중 임상적으로 가장 편리하게 널리 사용되는 것은 CHA₂DS₂-VASc 점수 체계이다. CHA₂DS₂-VASc에 포함된 요소와 각 요소에 부여된 점수, 그리고 점수별 연간 뇌졸중 발생률은

Table 1. CHA₂DS₂-VASc 점수 체계

위험인자	점수
심부전: 심부전에 의한 증상/징후가 있거나 또는 좌심실 구출률이 저하된 객관적인 증거가 있는 경우	+1
고혈압: 안정 시 적어도 2회 이상 측정된 혈압이 140/90 mmHg를 초과하거나 또는 현재 항고혈압 약제를 복용 중인 경우	+1
연령 75세 이상	+2
당뇨병: 공복혈당이 125 mg/dL (7 mmol/L)를 초과하거나 또는 경구 혈당강하제나 인슐린 제제로 치료 받고 있는 경우	+1
뇌졸중, 일과성 뇌허혈 발작(TIA), 혹은 전신 혈전색전증의 과거력	+2
혈관질환: 심근경색, 말초동맥질환 또는 대동맥 죽상판(plaque)의 과거력	+1
연령 65세 이상 74세 이하	+1
여성	+1
총점	9점

Table 1, 2를 참고하도록 한다. CHA₂DS₂-VASc 점수 체계는 과거에 사용되던 CHADS₂ 점수 체계에 위험인자가 세분화 혹은 추가되면서 저-중등도 위험도의 환자들을 더 잘 선별해 낼 수 있는 것으로 평가된다.⁵ 하지만 이 점수 체계에 포함된 성별 요인에 대해서는 아직 논란이 있는 편이다. 특히 동양에서 수행된 임상 연구들에서 여성 요소가 뇌졸중 위험인자가 아니라는 보고들이 있어서 동서양의 차이를 포함하여 추가적인 연구 결과를 기다려볼 필요가 있다.⁶ 2016년 ESC 지침서에 따르면 다른 임상 위험인자를 동반하지 않은 여성의 경우에는 0점의 남성과 똑같이 낮은 위험도로 평가하고 있으며 항응고제 치료나 항혈소판제 치료가 추천되지 않는다.

출혈 위험도 평가

뇌졸중 예방을 위하여 항응고제를 처방할 경우 반드시 환자의 출혈 위험을 함께 고려해야 한다. 출혈 합병증은 뇌출혈과 같이 생명에 위협이 되는 심각한 경우부터 일시적으로 가볍게 지나가는 경우까지 환자별로 매우 다양한 임상 양상을 보인다. 따라서 항응고 치료를 시작하는 시점에서 개별 환자의 출혈 위험도를 평가하는 것이 중요하다. 따라서 임상 현장에서는 HAS-BLED (hypertension, abnormal renal/liver function [각 1점], stroke, bleeding history or predisposition, labile international normalized

Table 2. 점수별 연간 뇌졸중 발생률

총점	%/y
0	0
1	1.3
2	2.2
3	3.2
4	4.0
5	6.7
6	9.8
7	9.6
8	6.7
9	15.2

ratio (INR), elderly [65 years], drugs/alcohol concomitantly [각 1점]), Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT), age, biomarkers, clinical history (ABC), bleeding score, 또는 ATRIA score 등과 같은 다양한 점수 체계들이 사용되고 있다. 하지만 출혈 위험도가 높다고 하여 뇌졸중 예방을 위한 항응고 치료를 시작하지 않거나 중단해야 한다는 것은 아니다. 개별 환자가

지닌 출혈에 대한 위험인자 중 교정 가능한 것과 그렇지 않은 것을 가려내어 치료하고, 환자에게 충분한 설명을 하며, 치료 중 심각한 출혈을 예방하려는 노력이 중요하다.

항응고 치료

항응고 치료 대상 환자 선별

비판막성 심방세동 환자 중 CHA₂DS₂-VASc 점수가 1점 이상일 경우 항응고 치료를 고려할 수 있으며, 2점 이상인 경우 치료가 반드시 권고된다(Figure 1). 비판막성 심방세동의 정의에 대해서는 연구마다 약간의 차이가 있다. 2014년 ACC/AHA/HRS 지침서에서는 류마티스성 승모판막 협착증, 기계 혹은 조직 판막 치환술을 받거나 승모판 재건술을 받은 경우를 판막성으로 분류하였다. 하지만 항응고 치료와 관련된 최근의 연구 결과들을 근거로 하여 2016년 ESC 지침서에서는 warfarin을 반드시 사용해야 하는 판막질환을 중등도 이상의 승모판막 협착증 및 기계 판막 치환술을 받은 경우로 한정하고 있다.

CHA₂DS₂-VASc가 1점인 경우에는 2016 ESC 지침서에 따르면 권고등급 IIa, 근거수준 B로 항응고 치료를 권고하고 있다. 이번 지침서에서는 심방세동 환자의 뇌졸중 예방을 위하여 항혈소판 제제는 그 역할이 축소되어 제외되었다. 또한 다른 위험 요소 없이 '여성' 요소로 인해서만 1점을 부여 받은 경우는 항응고 치료를 권고하지 않는 남성 0점과 동등한 위험도로 평가한다. 하지만 2014 ACC/AHA/HRS 지침서에서는 CHA₂DS₂-VASc 점수가 1점의 경우 환자에 따라 항응고 치료를 하지 않거나, 아스피린, 또는 항응고 치료를 고려할 수 있다고 권고하고 있다.

비타민 K 길항제(warfarin)

Warfarin은 심방세동 환자의 뇌졸중 예방을 위해 처음으로 사용되었던 항응고제로 오랜 기간에 걸쳐 많은 연구와 임상 경험이 축적되어 있다. 심방세동 환자에서 아스피린과 같은 항혈소판 제제를 사용할 경우 혹은 아무 약제도 사용하지 않는 경우와 비교하여 우월한 뇌졸중 예방 효과를 보여주었다. 하지만 개별 환자마다 warfarin 치료 농도 유지를 위해 요구되는 약제 용량이 다르고 치료 농도에서

Figure 1. 심방세동 환자의 뇌졸중 예방 지침

- 다른 위험인자가 없는 여성의 경우 0점과 동등하게 평가함
- 1점의 경우 환자의 개별 특성과 선호도에 따라 항응고 치료를 고려할 수 있음(2016 ESC 지침). 혹은 항혈소판 치료나 항응고 치료를 고려할 수 있음(2014 ACC/AHA/HRS 지침)
- 2016 ESC 지침서에서 권고 대상으로 포함됨
NOAC, non-vitamin K oral anticoagulant

벗어날 경우 뇌졸중 예방 효과가 없거나 심각한 출혈을 야기할 수 있어 잦은 혈액 검사를 통한 모니터링이 필요하였다. 이러한 치료 농도 유지의 지표는 INR이 얼마나 치료 농도 내에 있었는지 계산하는 time in therapeutic range (TTR)로, 실제 임상에서는 TTR을 높이는 쉽지 않았다. 또한 warfarin과 상호작용을 일으킬 수 있는 다양한 음식 및 약제 때문에 환자의 약제 순응도도 감소하였다. 이에 항응고 치료의 대상이 됨에도 불구하고 warfarin의 불편함 때문에 적절한 치료를 받지 못하였던 환자의 비율이 상당히 높았던 것으로 조사되었다.⁷ 최근 NOAC들이 의료 시장에 도입되면서 warfarin의 입지는 좁아지고 있으며, NOAC을 사용할 수 없는 경우거나 혹은 환자의 선호도에 의해서만 처방이 고려되는 추세이다.

비 비타민 K 경구용 항응고제(NOAC)

임상 현장에 NOAC이 도입되면서 심방세동 환자의 항응고 치료에 지각 변동이 일어났다. NOAC은 트롬빈을 직접 억제하는 dabigatran 및 factor Xa를 억제하는 apixaban, rivaroxaban

Table 3. 국내 NOAC 급여 기준(2015년 7월 1일 개정)

비판막성 심방세동 환자에서 뇌졸중 및 전신색전증의 위험 감소 목적으로 비판막성 심방세동 환자 중 다음의 고위험군에 투여 시 인정

※ 고위험군의 기준

- 혈전색전증(뇌졸중, 일과성 허혈 발작, 전신성 색전증)의 과거력이 있는 환자
- 65세 이상 또는 5가지(심부전, 고혈압, 당뇨병, LVEF <35% 또는 fractional shortening <25%) 중 2가지 이상의 조건을 가지고 있는 환자

LVEF, left ventricular ejection fraction; NOAC, non-vitamin K oral anticoagulant

및 edoxaban의 네 가지 종류가 있는데, 각 약제의 약리학적 특성이 약간씩 달라서 약제 사용 지침에 차이가 있으며, 효과 및 안전성에 있어서도 차이를 보이고 있다. 네 가지 약제의 대규모 3상 연구 결과가 발표된 이후 뇌졸중 예방 및 출혈 합병증에 있어 warfarin과 비교하여 동등하거나 우월한 임상 결과가 꾸준히 보고되어 왔고, 따라서 전세계적으로 NOAC의 시장 규모는 점차 증대되고 있다.

하지만 NOAC의 아시아 시장 진출이 서양보다 늦다 보니 아시아인을 대상으로 한 임상 연구 결과들이 아직 적은 편이며 향후 더 많은 연구 결과 축적을 기다려 볼 필요가 있다. 동양인은 서양인과 비교하여 뇌졸중 발생률이 높은 것으로 알려져 있다.⁸ Warfarin과 비교한 최근의 NOAC 연구 중 동양인에서 뇌졸중 위험도를 줄이면서도 출혈 합병증의 발생 빈도를 줄이는 이득이 더 큰 것으로 보고되었다.⁹ 또한 warfarin과 NOAC을 비교한 대만의 보험공단 자료 연구 결과에서도 NOAC의 긍정적인 결과가 보고된 바 있다.¹⁰

국내에서는 2013년 1월에 세 가지 NOAC이 심방 세동 환자의 뇌졸중 예방 목적 사용에 급여 인정을 받게 되었으나, 인정 범위가 좁아서 널리 사용되지는 못하였다. 2015년도에 CHA₂DS₂-VASc 점수가 2점 이상인 환자에서 사용 가능하도록 급여 인정 기준이 확대 되면서 사용량이 급격히 증가하였고(Table 3), NOAC과 관련된 한국인 데이터가 꾸준히 축적되고 있으며 근래 NOAC의 긍정적 결과에 대한 연구 결과들이 다양하게 보고되고 있다.

심방세동 환자 뇌졸중 예방을 위한 권고사항(2016 ESC 지침서)

- CHA₂DS₂-VASc 점수 2점 이상의 모든 남성 환자에서 혈전 색전증 예방을 위한 항응고 치료를 강력히 권고한다(I, A).
- CHA₂DS₂-VASc 점수 3점 이상의 모든 여성 환자에서 혈전

- 색전증 예방을 위한 항응고 치료를 강력히 권고한다(I, A).
- CHA₂DS₂-VASc 점수 1점인 남성 환자에서 개별 환자의 특성과 환자의 선호도에 따라 혈전색전증 예방을 위한 항응고 치료 시행을 고려해야 한다(IIa, B).
- CHA₂DS₂-VASc 점수 2점인 여성 환자에서 개별 환자의 특성과 환자의 선호도에 따라 혈전색전증 예방을 위한 항응고 치료 시행을 고려해야 한다(IIa, B).
- 중등도 이상의 승모판막 협착증 혹은 기계 판막을 가진 심방세동 환자의 뇌졸중 예방을 위하여 비타민 K 길항제 (INR 2.0-3.0 혹은 그 이상) 치료를 권고한다(I, B).
- 항응고 치료를 처음 시작할 때 환자가 NOAC (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) 사용에 금기 없이 적합할 경우 비타민 K 길항제보다 NOAC 처방을 우선하도록 권고한다(I, A).
- 비타민 K 길항제를 처방 받는 환자의 경우 TTR을 가능한 높게 유지하면서 면밀하게 감시(close monitoring)하여야 한다(I, A).
- 기존에 비타민 K 길항제를 처방 받는 환자에서 약제순응도가 좋음에도 불구하고 TTR이 잘 조절되지 않거나 혹은 NOAC에 금기가 없는 경우 NOAC으로의 변경을 고려할 수 있다(IIIb, A).
- 항응고제와 항혈소판제의 병용은 출혈 위험을 증가 시키므로 다른 이유로 항혈소판제 사용이 필요한 경우가 아니라면 병용하는 것은 피해야 한다(III, B).
- 추가적인 뇌졸중 위험인자가 없는 남성 또는 여성 환자에서 항응고제 혹은 항혈소판제를 사용하는 것은 추천되지 않는다(III, B).
- 뇌졸중 위험도와는 무관하게 항혈소판제 단독 사용은 심방 세동 환자의 뇌졸중 예방 목적으로 추천되지 않는다(III, A).
- 기계 판막 치환술을 받았거나(III, B), 중등도 이상의 승모판막 협착증 환자(III, C)의 경우 NOAC 제제는 추천되지 않는다.

좌심방이 폐색술(LAA Occlusion)과 절제술(exclusion)

심방세동으로 인한 심장 내 혈전 생성은 상당 부분 좌심방이(left atrial appendage, LAA) 내부에서 발생한다. 이는 치명적인 뇌졸중 합병증으로 이어질 수 있기에 좌심방이를 수술적으로 절제하거나 경피적으로 접근하여 폐색시키는 기술은 뇌졸중 예방에 도움이 될 수 있다. 다만, 경피적 좌심방이 폐색술은 아직까지 추가 연구 및 경험의 축적이 필요하며, 수술적 좌심방이 절제술/폐색술의 경우 침습적이라는 한계가 있다. 2016 ESC 지침서에서는 좌심방이의 절제술이나 폐색술이 제한된 경우에 고려할 수 있도록 포함되었고 다음과 같이 권고하고 있다.

- 좌심방이의 절제술이나 폐색술 이후에도 심방세동 환자의 뇌졸중 예방을 위하여 항응고 치료를 지속할 것을 권고한다 (I, B).
- 좌심방이 폐색술은 장기간의 항응고 치료의 금기(예, 생명을 위협하는 출혈 병력이 있으며 원인 교정이 불가능한 경우)에 해당하는 심방세동 환자의 뇌졸중 예방을 위하여 시도할 수 있다(IIb, B).
- 심장 수술을 받는 심방세동 환자의 경우 수술적으로 좌심방이를 폐색하거나 절제하는 것을 고려할 수 있다(IIb, B).
- 흉강경하 심방세동 수술을 받는 환자에서 뇌졸중 예방을 위하여 수술적 좌심방이 폐색 혹은 절제를 고려할 수 있다 (IIb, B).

결론

심방세동 환자의 뇌졸중 발생을 적절히 예방하기 위해서는 개별 환자의 뇌졸중 및 출혈 위험도를 적절하게 평가하여 항응고 치료 대상을 정확히 선별하는 것이 중요하다.

References

- 1) January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW and American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:e1-76.
- 2) Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Caceris S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Devereux S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorennek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalaki P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL and Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893-2962.
- 3) Jung BC, Kim NH, Nam GB, Park HW, On YK, Lee YS, Lim HE, Joung B, Cha TJ, Hwang GS, Oh S and Kim JS. The Korean Heart Rhythm Society's 2014 Statement on Antithrombotic Therapy for Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: Korean Heart Rhythm Society. *Korean Circ J*. 2015;45:9-19.
- 4) Wolf PA, Abbott RD and Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:983-988.
- 5) Mason PK, Lake DE, DiMarco JP, Ferguson JD, Mangrum JM, Bilchick K, Moorman LP and Moorman JR. Impact of the CHA₂DS₂-VASc score on anticoagulation recommendations for atrial fibrillation. *Am J Med*. 2012;125:603.e1-6.
- 6) Tomita H, Okumura K, Inoue H, Atarashi H, Yamashita T, Origasa H, Tsushima E and Investigators JRR. Validation of Risk Scoring System Excluding Female Sex From CHA₂DS₂-VASc in Japanese Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation - Subanalysis of the J-RHYTHM Registry. *Circ J*. 2015;79:1719-1726.
- 7) Lee SR, Choi EK, Han KD, Cha MJ and Oh S. Trends in the incidence and prevalence of atrial fibrillation and estimated thromboembolic risk using the CHA₂DS₂-VASc score in the entire Korean population. *Int J Cardiol*. 2017;236:226-231.
- 8) Chiang CE, Wang KL and Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation: an Asian perspective. *Thromb Haemost*. 2014;111:789-797.
- 9) Lip GY, Wang KL and Chiang CE. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for stroke prevention in Asian patients

- with atrial fibrillation: time for a reappraisal. *Int J Cardiol.* 2015;180:246-254.
- 10) Chan YH, Kuo CT, Yeh YH, Chang SH, Wu LS, Lee HF, Tu HT and See LC. Thromboembolic, Bleeding, and Mortality Risks of Rivaroxaban and Dabigatran in Asians With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1389-1401.